



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO DE TABASCO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO:

**EFICACIA DE LA PRAVASTATINA EN DISLIPIDEMIA, EN
NIÑOS DE 1 A 14 AÑOS DE EDAD CON DIAGNOSTICO
DE SINDROME NEFROTICO EN UN HOSPITAL
PEDIATRICO.**

ALUMNO: ROCIO ANAYI CHUC CHUC

ASESORES:

**DRA. MARGARITA IRENE ROCHA GOMEZ.
Nefróloga Pediatra
M en C. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA
Asesor Metodológico
M en C. JOSE MANUEL DIAZ GÓMEZ.
Pediatra Nutriólogo.
Profesor Investigador Asociado “C”
UJAT.**



Villahermosa, Tabasco. Agosto 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO DE TABASCO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TITULO:
EFICACIA DE LA PRAVASTATINA EN DISLIPIDEMIA, EN
NIÑOS DE 1 A 14 AÑOS DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE
SINDROME NEFROTICO EN UN HOSPITAL
PEDIATRICO.**

ALUMNO: ROCIO ANAYI CHUC CHUC.

ASESORES:

**DRA. MARGARITA IRENE ROCHA GOMEZ.
Nefróloga Pediatra
M en C. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA
Asesor Metodológico
M en C. JOSE MANUEL DIAZ GÓMEZ.
Profesor Investigador Asociado "C"
UJAT.**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ROCIO ANAYI CHUC CHUC
FECHA: AGOSTO DE 2010

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2010

AGRADECIMIENTOS.

A mi **PADRE**, a quien le debo lo que soy, por apoyarme y estar ahí cuando lo he necesitado, por demostrarme que no hay meta que no pueda lograr, ni sueños que no pueda conseguir. GRACIAS...

A mi **MADRE**, quien ha sido un excelente ejemplo en mi vida, que me ha brindado su cariño y apoyo, y me ha dado la fortaleza para seguir adelante. GRACIAS...

A mis **hermanos**, Arturo y Marifer, quienes a pesar de la distancia me dan su cariño y apoyo y me alientan a continuar hasta llegar al final. GRACIAS...

A mis **asesores Dra. Margarita Irene Rocha Gómez, Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala, Dr. José Manuel Díaz Gómez** quienes pusieron empeño y dedicación a este trabajo inculcándome el sentido de responsabilidad y el amor a la investigación. GRACIAS...

A mis **compañeros: Liz, Arturo, Luis Carlos, Miguel, Sinohe, Fabián, David, Martín, José Antonio, Emilio y Jesús Alberto; y en especial a mis amigos Cecilia, Gabriela y Wilberth**, con quienes he vivido momentos importantes de mi vida, quienes me han ayudado a crecer como persona día a día y quienes han estado conmigo en las buenas y en las malas, demostrándome las valiosas personas que son. GRACIAS...

Al **personal del Hospital del Niño**, quienes por tres años fueron como mi familia; y sin los cuales no se hubiera logrado realizar esta tesis. GRACIAS...

En especial GRACIAS, a **Luisito**, quien me apoyo a mí y a mis compañeros durante estos tres años, siempre con una sonrisa, para que cada uno logremos alcanzar nuestras metas.

INDICE

I. RESUMEN	5
II. ANTECEDENTES	6
III. MARCO TEORICO	9
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
V. JUSTIFICACION	26
VI. OBJETIVOS	27
VII. HIPOTESIS	28
VIII. METODOLOGIA	29
a. DISEÑO DEL ESTUDIO	29
b. UNIDAD DE OBSERVACION	29
c. UNIVERSO DE TRABAJO	29
d. CALCULO DE MUESTRA Y SISTEMA DE MUESTREO.....	29
e. DEFINICION DE VARIABLES.....	30
f. ESTRATEGIA DE TRABAJO	31
g. INSTRUMENTO DE MEDICION Y TECNICAS	32
h. CRITERIOS DE INCLUSION.....	33
i. CRITERIOS DE ELIMINACION.....	33
j. METODOS DE RECOLECCION Y BASE DE DATOS	34
k. ANALISIS ESTADISTICO.....	36
l. CONSIDERACIONES ETICAS.....	36
IX. RESULTADOS	37
X. DISCUSION	42
XI. CONCLUSION	45
XII. BIBLIOGRAFIA	46
XIII. ORGANIZACIÓN	48
XIV. EXTENSIÓN	49
XV. ANEXOS	50
XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	53

I. RESUMEN.

Título: Eficacia de la pravastatina en dislipidemia de niños de 1 a 14 años con diagnóstico de síndrome nefrótico en un Hospital Pediátrico.

Introducción: El síndrome nefrótico es una de las enfermedades renales más frecuentes en pediatría, caracterizándose por proteinuria, edema y dislipidemia. La mayoría de casos corresponde al síndrome nefrótico idiopático. El perfil de lipoproteínas se caracteriza por elevación de colesterol y triglicéridos, y de los niveles de lipoproteínas aterogénicas y trombogénicas. Lo que ha condicionado alto riesgo para complicaciones tanto cardiovasculares y renales; además se ha comprobado que la dislipidemia persistente es un mecanismo de progresión a Insuficiencia Renal Crónica en pacientes con recaídas frecuentes o corticorresistentes.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la pravastatina en dislipidemia de niños de 1 a 14 años con diagnóstico de síndrome nefrótico.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal de casos y controles, del 1° de Enero del 2009 al 31 de Junio de 2010 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño, donde la muestra que se estudió fue los pacientes con síndrome nefrótico que acudieron a la consulta de urgencias y la consulta externa de nefrología para valoración y control de su padecimiento. Se tomó muestra inicial para determinar cifra sérica de colesterol y posteriormente se inició en forma aleatoria tratamiento con pravastatina y dieta; para posteriormente continuar la toma de muestras séricas en forma mensual y observar el efecto del fármaco en forma comparativa con los pacientes a quienes no se administro el medicamento. Se utilizó para su análisis hojas de concentración de datos, gráficas y para evaluar la evolución del padecimiento en presencia del fármaco la prueba t de student.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes de los cuales 14(39%) son mujeres y 22 (61%) son hombres. Se dio tratamiento con pravastatina y dieta a 22 (61%) pacientes y 14 (39%) exclusivamente con dieta. Al comparar las cifras de colesterol entre los pacientes tratados con pravastatina y dieta a los 2 y 4 meses se observó que hubo una disminución significativa entre el colesterol basal (inicial) y las mediciones a los 2 y 4 meses. En los resultados con pravastatina de los triglicéridos, se pudo observar una respuesta rápida hacia los dos meses con una disminución significativa.

Conclusiones: En los niños tratados con pravastatina y dieta, hubo una mejoría del perfil de lípidos con una disminución significativa importante desde los dos meses de tratamiento, sin presentar efectos secundarios, ni datos de alteración de la pruebas de función renal, siendo útil y eficaz su uso en niños.

II. ANTECEDENTES.

El síndrome nefrótico es una de las enfermedades renales más frecuentes en pediatría, se caracteriza por edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. En los niños el 90% es idiopático o primario.¹

La proteinuria es el signo pivote del síndrome. El grupo de estudios colaborativo internacional sobre enfermedades renales de los niños GECI, marca como definición del síndrome nefrótico primario la presentación de edema asociado a una proteinuria mayor a 40mg/m²SC¹.

Su incidencia varía entre 1 a 2 casos por 100 000 habitantes en menores de 16 años, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afro-americanas. La mayoría de los casos que debutan entre los dos y seis años de edad corresponden a síndrome nefrótico primario o idiopático; más raras son las formas secundarias a enfermedades sistémicas como vasculitis, Lupus Eritematoso Sistémico, infecciones virales y otras.²

Se ha sugerido que ciertas condiciones ubican a los niños en alto riesgo de aterosclerosis como son:³

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota
- Síndrome Nefrótico
- Lupus eritematoso sistémico
- Trasplante de órganos sólidos
- Diabetes Mellitus

- Síndrome metabólico.

Varios estudios han revelado aterosclerosis coronaria prematura y aumento en incidencia de infarto de miocardio en pacientes que tienen síndrome nefrótico. La hiperlipidemia puede contribuir también a la progresión de la enfermedad renal.^{5,10} Estas observaciones han llevado a muchos médicos a utilizar estatinas en pacientes que han tenido hiperlipidemia persistente. No todos los nefrólogos pediatras están de acuerdo en que sea necesario el tratamiento asociado a esta enfermedad.⁴

Los estudios de lípidos como promotores de progresión de daño renal, en una variedad de modelos animales han mostrado que la hipercolesterolemia acelera la tasa de progresión de la enfermedad renal.⁵

No se han llevado a cabo estudios que determinen que valores de colesterol acelerarían el proceso aterosclerótico en la edad infantojuvenil, aunque es sabido que aproximadamente la mitad (del 40 al 55%) de los niños con valores elevados de colesterol y colesterol de baja densidad continuarán con hiperlipidemia en años posteriores.⁶

Una extensión de dos años de un estudio doble ciego controlado con placebo de más de 200 niños con Hipercolesterolemia familiar de 8 a 17 años demostró una reducción moderada de lipoproteínas de baja densidad de colesterol del 25 al 30% y resultó en una disminución significativa en la tasa de engrosamiento del espesor de la íntima de la arteria carótida. En esta extensión de dos años en la que todos los niños fueron tratados con estatinas, Rodenburg y colaboradores demostraron que la edad de inicio del tratamiento con estatinas

se asocio positivamente con el espesor de la íntima de arteria carótida y argumentan fuertemente sobre su información, que cuando se trata del tratamiento con niños con hipercolesterolemia familiar, “cuanto antes, mejor.”⁷

En estudios experimentales en animales, simvastatina (15mg/kg/día) y lovastatina (43-55mg/kg/día) causaron menor crecimiento y miopatía severa. La dosis de estatinas causó mayor daño en ratas jóvenes que en ratas adultos. La pravastatina (8-55mg/kg/día), una estatina soluble en agua, no causo estos efectos.³

En dos excelentes revisiones sobre su utilización en la infancia, se concluye que a la vez que seguras, son muy eficaces para reducir las concentraciones tanto del colesterol total como del colesterol de baja densidad.⁸

Se ha sugerido por Rodenburg y colaboradores, empezar tan pronto como sea posible, el tratamiento con estatinas. O esperar al menos hasta los 10 años de edad, (hasta que los niños hayan entrado a la etapa Tanner II o posterior) y tratar más agresivamente con altas dosis de estatinas sola o en combinación.⁷

III.MARCO TEORICO.

La incidencia de síndrome nefrótico idiopático en Estados Unidos ha sido reportada de 2.7 nuevos casos por 100 000 niños por año, con una prevalencia acumulada de 16 por 100, 000 niños. La proporción de casos del sexo masculino al femenino es de 2:1 en la infancia, la proporción en ambos sexos se iguala en adolescentes y adultos.⁴

En México el síndrome nefrótico primario afecta por igual a niños de diferentes estratos socioeconómicos.¹ El Síndrome Nefrótico primario es la enfermedad renal más común en niños, caracterizada por alteraciones de la permeabilidad en la pared del capilar glomerular, resultando en inhabilidad para restringir la pérdida urinaria de proteínas⁹

La proteinuria constituye el pivote central de la enfermedad, su desaparición es remisión, su reaparición casi siempre es recaída, precede al edema y puede detectarse en el examen general de orina. La proteinuria provoca hipoproteinemia a expensas de la albúmina, produciéndose una reducción del volumen efectivo circulante, estimulando sistemas hormonales compensatorios, con lo que aumenta y persiste el edema.¹

Su incidencia varía entre 1 a 2 casos por 100 000 habitantes en menores de 16 años, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afro-americanas. La mayoría de los casos que debutan entre los dos y seis años de edad corresponden a síndrome nefrótico primario o idiopático.²

No se conoce la causa del síndrome nefrótico primario; en una pequeña proporción se detecta una infección banal entérica o respiratoria coincidente con el inicio. Sin embargo existen antecedentes de diversos signos de atipia, como asma bronquial y eccema, en la mayor proporción que la población general.¹⁰

La característica histopatológica renal en el 90% de los pacientes es el hallazgo de lesiones glomerulares mínimas aunque, algunos pueden presentar además proliferación mesangial o glomeruloesclerosis segmentaria y focal ¹. Más del 80% de los pacientes con síndrome nefrótico primario responden satisfactoriamente al tratamiento con esteroides.¹

Es difícil distinguir entre ambas entidades en el debut del Síndrome Nefrótico, sin embargo, la respuesta al tratamiento con esteroides es distinta: 95% de los niños con Enfermedad de Cambios Mínimos obtienen remisión completa con prednisona, mientras que sólo el 30 a 40% de los pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria pueden evolucionar a insuficiencia renal crónica.² El tercer tipo histológico es la Hiper celularidad mesangial, en la cual existen recaídas frecuentes y corticorresistencia.¹

La presentación del Síndrome Nefrótico durante el primer año de vida se debe generalmente a alteraciones genéticas y hereditarias e infecciones con-natales². En este grupo se distinguen el Síndrome Nefrótico congénito (desde el nacimiento hasta los 3 meses de vida) y el Síndrome Nefrótico del primer año de la vida (entre los 3 y 12 meses de edad).²

Los siguientes son términos usados en síndrome nefrótico²:

Cuadro 1. Síndrome Nefrótico. Definiciones².

Síndrome nefrótico	Edema, proteinuria > 40mg/m ² /h (o U/P creatinina mayor de 2), hipoalbuminemia < 2.5g/dl e hiperlipidemia
Etiología	Idiopático, secundario, congénito, infantil, genético.
Remisión completa	Proteinuria < 4mg/m ² /h (o U/P creatinina > 0.2 o cinta reactiva (-) o trazas durante días tres días consecutivos, albumina >3.5g/dl. Ausencia de edema-
Remisión parcial	Proteinuria > 4 y <40mg/m ² /h (U/P creatinina >0.2, y <2), reducción del edema. Albúmina > 3g/dl.
SN corticosensible	Remisión completa a las 8 semanas de terapia estándar con esteroides
SN resistente a esteroides (SNCR)	Inicial: falta de remisión completa del primer episodio de SN a las 6 semanas de terapia con esteroides. Tardío: falta de remisión completa de cualquier recaída a las 8 semanas
SN con recaídas frecuentes (SNRF)	≥2 en 6 meses del episodio inicial o ≥4 recaídas en un periodo de 12 meses.
SN corticodependiente	≥2 recaídas durante la terapia esteroideal o dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de ella.

El trastorno renal básico en el síndrome nefrótico primario se encuentra en las modificaciones de la permeabilidad de la pared de los capilares glomerulares que permite el paso de las proteínas plasmáticas.¹

La proteinuria y hipoalbuminemia son el resultado de alteraciones en la integridad de la barrera de filtración glomerular. Esta barrera se compone de tres capas en serie: el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y el epitelio glomerular visceral, compuesto por podocitos y sus diafragmas de hendidura⁵

La hipoalbuminemia está metabólicamente relacionada con el desarrollo de la hiperlipidemia.¹

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen uno de los más pronunciados cambios secundarios en el metabolismo conocido de la lipoproteína y la magnitud de esos cambios se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Esos cambios son de naturaleza cuantitativa y cualitativa¹¹.

La dislipoproteinemia se ha visto en la mayoría de pacientes con síndrome nefrótico. El mecanismo compensatorio en el aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas por la proteinuria se considera la causa subyacente.¹⁰

Todas las apolipoproteínas B, contienen lipoproteínas, como las lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia; las lipoproteínas de baja densidad y la lipoproteína a, que se encuentran elevadas en el síndrome nefrótico, mientras que los niveles de lipoproteínas de alta densidad son variables.^{12,3}

El perfil de lipoproteínas se caracteriza por elevación de colesterol y triglicéridos, también se encuentran elevados los niveles de lipoproteínas aterogénicas y trombogénicas³.

Esta es la razón del tratamiento; la dislipidemia puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y a la progresión de falla renal. De cualquier modo los beneficios no han sido bien demostrados. Estudios cortos en adultos han demostrado eficacia y seguridad para disminuir los niveles lípidos.³

El principal transportador del colesterol plasmático, la lipoproteína de muy baja densidad se eleva desde el inicio de la enfermedad. Parte de la hiperlipidemia

proviene del aumento de la síntesis de las lipoproteínas que comparten su vía metabólica con la albúmina en el hepatocito. Las lipoproteínas de muy baja densidad se transforman en lipoproteínas de baja densidad por acción de la lipasa lipoproteica la cual se inhibe en hipoalbuminemia; un inhibidor potente de la lipasa, la apolipoproteína plasmática (Apo II) se pierde con la proteinuria por lo que se encuentra muy reducida; así la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia provienen no solo del aumento en su síntesis sino también de un defecto en su catabolismo.¹

Es probable que la proteinuria que conduce a hipoalbuminemia resulte en una sobre-regulación de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, con una consiguiente hipercolesterolemia. En la proteinuria de las enfermedades renales, se encontró una regulación de la cantidad de lipoproteinlipasa y actividad enzimática.⁵

Las concentraciones en plasma de lipoproteínas de alta densidad son reportadas a ser normales frecuentemente en los pacientes nefróticos¹¹

A continuación se muestran los valores normales de los niveles de lípidos para los niños en edades comprendidas entre 2 y 19 años en Estados Unidos, directrices similares han sido adoptadas por la Sociedad Europea¹²

CUADRO 2. Límites normales de lipoproteínas en niños de 2 a 19 años de edad¹²

Colesterol total	<170mg/dl
Triglicéridos totales	<130mg/dl
Colesterol LDL	<130mg/dl

Colesterol HDL	>35mg/dl
Lipoproteín(a)	<30mg/dl

Existe hoy día evidencia para afirmar que el proceso arteriosclerótico se inicia en la infancia y que su tasa de progresión se ve enormemente incrementada por las hiperlipidemias y su gravedad. La prevalencia de las anomalías de los lípidos está aumentando en la población infantil^{11, 19} La hiperlipidemia también contribuye a la progresión de la enfermedad renal.⁴

Esta es la razón del tratamiento; la dislipidemia puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y a la progresión de falla renal. De cualquier modo los beneficios no han sido bien demostrados. Estudios cortos en adultos han demostrado eficacia y seguridad para disminuir los niveles lípidos.³

El síndrome nefrótico se expresa en forma cíclica de recaída y remisión de los episodios con intensidad variable. Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias se sobre-expresan en los episodios de recaída, en lo que se observe alteración de los lípidos.¹³

Después de la absorción en el tracto gastrointestinal, los lípidos de la dieta se empaquetan en quilomicrones que son sintetizados por las células intestinales. Contienen 80% de triglicéridos, fosfolípidos de 10-20%, esterios de colesterol de 0.5 a 2% y colesterol libre de 0.5 a 2%, provenientes de la dieta o de la síntesis de novo.¹³

La síntesis de colesterol hepático depende de la disponibilidad del mevalonato, el riñón en condiciones normales, metaboliza este precursor de colesterol; su

conversión y excreción están deterioradas en el síndrome nefrótico. Este deterioro metabólico permite mayor disponibilidad del colesterol que junto a una mayor actividad de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, conduce a mayor síntesis de colesterol hepático y desequilibrio de la homeostasis lípidica.¹³

El colesterol es reciclado en parte a través de re-esterificación del colesterol por la colesterol lecitina aciltransferasa. La disminución de la actividad de esta enzima produce las anomalías de las lipoproteínas observadas en este síndrome.¹³

Los lípidos (triglicéridos y colesterol) son insolubles en el plasma y se asocian con fosfolípidos y apoproteínas (también referidos como lipoproteínas) para formar partículas disolubles llamadas lipoproteínas. La función de las apoproteínas no solo es para acarrear lípidos, también podrían tener actividad enzimática y podrían servir como cofactores de otras enzimas o como ligandos para receptores en varios tejidos.¹⁴

Existen 5 tipos de apoproteínas: ApoA a ApoE, con varias subclases en cada una. Las más importantes subclases son ApoA-I (activador de lecitin-colesterol-transferasa), ApoB-100 (promueve lipoproteínas de baja densidad) por el receptor-LDL), ApoB-48 (promueve quilomicrones en los receptores hepáticos), y ApoC-III (inhibidor de la lipoprotein lipasa).¹⁴

La apoB es un componente estructural esencial en la cadena de lipoproteínas y juega un papel importante en mantener la homeostasis del colesterol. Sirve como ligando para el reconocimiento y catabolismo sérico de lipoproteínas de baja densidad por el receptor de lipoproteínas de baja densidad²⁰

El metabolismo de las lipoproteínas parece ser influenciado por la severidad de la disfunción renal y la proteinuria. Los pacientes con enfermedades renales tienen elevados triglicéridos; debido probablemente a un decremento en la actividad de la lipasa de triglicéridos hepático y lipoprotein lipasa periférica. Esas anormalidades podrían deberse a un efecto inhibitorio del hiperparatiroidismo, por acumulación de calcio en los islotes de las células, resultando de un deterioro en la acción de la insulina.¹⁴

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen niveles elevados de todas las lipoproteínas contenidas en ApoB, incluyendo lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia y lipoproteínas de baja densidad; y normal o ligeramente disminuidas lipoproteínas de alta densidad, aunque no se conocen los mecanismos de esas anormalidades; estudios recientes sugieren aumento en su síntesis o decremento en el catabolismo¹⁴

Las intervenciones tradicionales de tratamiento para la hipercolesterolemia en niños incluyen dieta (baja en grasas, y la ingesta de fibra soluble en agua), ejercicio, fibratos y secuestradores de ácidos biliares, con efectos de varios meses a un año³

La más importante estrategia para el tratamiento de la dislipidemia en síndrome nefrótico es tratar la proteinuria.¹¹

Se recomienda una ingesta de lípidos que represente entre un 30 y un 35% de las calorías totales. El colesterol dietético tiene un efecto principalmente de aumento de los valores de colesterol de baja densidad al igual que los ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos monoinsaturados y la ingesta de ácido

linoleico tiene un efecto reductor de los niveles de de colesterol de baja densidad y antioxidante. Su ingesta debe de ser entre un 10 y un 15% de las calorías ingeridas⁶

Aunque la restricción dietética es recomendada usualmente en estados hiperlipidemicos, es pobremente efectiva en síndrome nefrótico. Un régimen dietético con una dieta vegetariana baja en proteínas y grasas, resulta en una disminución de niveles de colesterol de baja densidad en un 33%y una reducción de la proteinuria. Esta dieta restrictiva no es apropiada para niños¹²

No se han reportado efectos de la dieta en el colesterol de baja densidad; los cambios en la dieta parecen ser relativamente ineficaces en el síndrome nefrótico activo, además la restricción dietética de estas macromoléculas en pacientes pediátricos lleva consigo potenciales deficiencias nutricionales.¹⁵

Se han evaluado efectos de una dieta vegetariana estricta baja en grasas y proteínas y rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados. Observándose disminuciones de colesterol desde las 4 semanas de tratamiento siendo a las 8 semanas de un 25-29%. Las concentraciones de triglicéridos no cambiaron.¹⁵

La desnutrición proteica es una complicación común en el síndrome nefrótico. La malnutrición provoca una pérdida de peso a expensas de masa muscular, una disminución de la función inmunológica y un aumento de las infecciones.¹⁶

Las dietas de muy bajo contenido en proteínas suplementadas con aminoácidos esenciales no han resultado beneficiosas en los pacientes con síndrome nefrótico.¹⁶

Es importante mejorar balance proteico del paciente con un aporte adecuado de proteínas a través de una dieta que mantenga un adecuado estado nutricional, sin sobrecargar la actividad del riñón disminuyendo la proteinuria.¹⁶

Existen evidencias de que lípidos circulantes son atrapados por las moléculas de la matriz extracelular, donde se someten a la oxidación, aumentando la formación de radicales libres de oxígeno como el anión superóxido y peróxido de hidrógeno. Lo que resulta en inhibición de vasodilatadores y factores de crecimiento derivados del endotelio, tales como la prostaciclina y óxido nítrico, con la mayor formación de vasoconstrictores derivados del endotelio y promotores del crecimiento, como la angiotensina II, la endotelina-1 y el inhibidor de activador del plasminógeno-1, lo que tiene consecuencias fisiopatológicas vasculares y renales.⁵

Los macrófagos se transforman a células espumosas, que liberan citocinas y reclutan a los macrófagos a la lesión, e influyen la deposición de lípidos, la función de células endoteliales y la proliferación de músculo liso. Las células glomerulares imitan algunas de estas características de las células en la pared de los vasos ateroscleróticos; por lo tanto, los mecanismos patogénicos similares pueden contribuir a la progresión de la aterosclerosis y la insuficiencia renal crónica.⁵

La Insuficiencia renal aguda en pacientes con síndrome nefrótico idiopático ha sido descrita ampliamente como una complicación grave, con frecuencias que oscilan entre 0.8% en niños y puede ocurrir al inicio de la recaída o más tardíamente.¹⁷

Esta es la razón del tratamiento; la dislipidemia puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y a la progresión de falla renal. De cualquier modo los beneficios no han sido bien demostrados. Estudios cortos en adultos han demostrado eficacia y seguridad para disminuir los niveles lípidos³

El tratamiento dado a adultos por lo general es guiado por pruebas: en los niños a menudo son escasas o inexistentes.¹⁸

El tratamiento con un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa sólo, resultó en una mejoría de la hiperlipidemia y enfermedad renal.¹¹

Las estatinas bloquean la síntesis de colesterol intracelular, pero no hay estudios publicados a largo plazo sobre los efectos de este proceso en niños prepuberales o en el grupo de menores de edad (4-8 años), en los cuales inicia frecuentemente el síndrome nefrótico.¹²

Las guías para iniciación de farmacoterapia en la infancia son conservadoras, numerosos autores y organizaciones, recomiendan que ciertos grupos de niños en riesgo sean medicados para descender sus niveles de sus lípidos.³

Los niños que tienen nefrosis refractaria, frecuentemente tienen dislipidemia persistente¹⁵

Estudios in vitro han establecido claramente que las estatinas influyen importantes vías intracelulares que están involucradas en las respuestas inflamatoria y de fibrogenesis, que son componentes comunes de muchas formas de lesión renal progresiva. Las estatinas también inhiben la proliferación de las células mesangiales cultivadas y de células epiteliales de túbulos renales

a través de su capacidad para suprimir la formación de metabolitos intermedios de la ruta del mevalonato, particularmente los isoprenoides no esteroides, que parecen ser esencial en la replicación de la célula.⁵

Existe la hipótesis de que también tienen efectos sobre procesos biológicos que podrían ser antiaterogénicos, actuando como inmunomoduladores o antiinflamatorios. Actualmente hay 4 estatinas aprobadas por la FDA para uso clínico. Todas son efectivas en bajar las lipoproteínas de baja densidad entre 25-45%. Las estatinas están aprobadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota, en adolescentes varones y niñas en la postmenarca (10-17 años), en conjunto con la dieta y las modificaciones del estilo de vida; para reducir el colesterol total, los niveles de lipoproteínas de colesterol de baja densidad y de apolipoproteína-B y si hay historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana o factores de riesgo para enfermedad cerebral vascular en pacientes adolescentes.³

Las estatinas también se han encontrado para retardar la progresión de la enfermedad renal crónica, aunque en una medida trivial. Estos efectos pueden ser debido a la mejora de la función endotelial, sistémica o intrarrenal, acciones antiinflamatorias, mejoría de estrés oxidativo y la inhibición de la función de macrófagos.⁴

Además de mejorar el perfil de lípidos, las estatinas ejercen efectos independientes de los lípidos (pleiotropicos), que incluyen mejora en la disfunción endotelial, para reducir la permeabilidad endotelial a lipoproteínas de baja densidad y mejorar la respuesta vasodilatadora, disminuye la respuesta

inflamatoria y la expresión de moléculas de adhesión endotelial, actividad antioxidante y la estabilización de placas ateroscleróticas.^{14,7}

Un beneficio adicional de la terapia con estatinas consiste en modificar los porcentajes de las subfracciones de lipoproteínas de baja densidad, y da como resultado un perfil menos aterogénico al disminuir el porcentaje de partículas pequeñas y densas de las lipoproteínas de baja densidad. Además, alguna de ellas como la atorvastatina, también reduce la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad a través de un efecto mediado por la secreción hepática de apo-B lo cual se asocia con una disminución de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa después del tratamiento farmacológico⁸

Hasta el momento, seis estatinas han sido utilizadas en población infantil (lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina), aunque sólo cuatro de ellas (lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina) han sido aceptadas para uso pediátrico por la Food and Drug Administration (FDA).⁸

Una de las interrogantes cuando se utilizan estatinas en niños es saber cuál es la dosis adecuada. Habitualmente, suele comenzarse con la más baja utilizada en adultos, con elevaciones progresivas hasta alcanzar las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad de colesterol deseadas. En adultos se ha observado una relación lineal entre el aumento de la dosis y el porcentaje de descenso de lipoproteínas de baja densidad de colesterol, de manera que cada vez que se duplica aquélla, la reducción de este último es aproximadamente del 6 %. Se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la creatinfosfocinasa y enzimas hepáticas, que han revertido con un descenso de

las dosis de la medicación sin necesidad de suspender el tratamiento. No se han encontrado trastornos del crecimiento, del desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas⁸

La dosificación recomendada es de 40mg diariamente con lovastatina y simvastatina, de 10 a 20mg diariamente con atorvastatina y de 20 a 40mg diariamente con pravastatina.^{13, 16}

Por lo que, previamente al inicio del tratamiento con estatinas debe realizarse una determinación de las concentraciones basales de aminotransferasas y creatincinasa (CK), que debe ser repetida, a las 4 semanas de tratamiento.⁸

El hecho de que el colesterol sea un componente esencial de la estructura celular, un precursor de las hormonas esteroideas, de los metabolitos de la vitamina D y de los ácidos biliares, además de un factor primordial en la mielinización y crecimiento cerebral, ha contribuido a crear aún más incertidumbres sobre sus posibles efectos sobre los procesos fisiológicos del crecimiento y pubertad, así como sobre el sistema endocrinológico (síntesis de hormonas cuyo precursor es el colesterol: glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos)⁹. Por todo ello, su incorporación al arsenal terapéutico pediátrico no ha sido todo lo rápido que habríamos deseado, aun más en pacientes prepuberales⁸

Algunas de las estatinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica, esto es porque los lípidos tienen un papel clave en el desarrollo normal del cerebro y el desarrollo neurológico¹⁸

En dos excelentes revisiones sobre su utilización en la infancia, se concluye que a la vez que seguras, son muy eficaces para reducir las concentraciones

tanto del colesterol total como del colesterol de baja densidad. Dicha reducción ha oscilado entre el 17 y el 45 % de las concentraciones iniciales, dependiendo de la estatina utilizada, así como de la dosis empleada. Las reducciones más importantes se han observado con el uso de la atorvastatina a 10-40 mg/día.⁸

Los principales efectos adversos encontrados en adultos han sido gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, meteorismo, dolor abdominal y dispepsia), musculares (mialgias, rabdomiólisis), hepáticos (elevación de enzimas hepáticas), cefaleas, astenia, exantemas cutáneos, prurito y trastornos del sueño. De todos ellos, el más alarmante es la rabdomiólisis, cuyo riesgo se incrementa si estos fármacos se dan conjuntamente con otros también metabolizados vía citocromo P-450 como la ciclosporina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ácido nicotínico y fibratos, especialmente gemfibrozil. Salvo la pravastatina y la rosuvastatina, todas las demás son metabolizadas por dicha enzima.³

La elevación de aminotransaminasas, definida como más de tres elevaciones por arriba de los límites normales en dos medidas consecutivas, es un efecto común de las estatinas. Ocurre después de 90 días de su uso y es asintomática³.

Los efectos de las estatinas en el músculo esquelético y su propensión a causar un espectro de complejos de mialgias dolorosas con o sin elevación de creatin-cinasa, produce rabdomiólisis resultando en falla renal y/o muerte.³

Sin embargo, se puede afirmar que los muy pocos efectos secundarios que realmente se han visto en ensayos pediátricos no parecen diferir con la estatina utilizada, la dosis utilizada o la reducción de lipoproteínas de baja densidad de colesterol.³

La seguridad de las estatinas en niños y adolescentes está basada en estudios que tienen un periodo de duración de 6 meses a 2 años.

En insuficiencia renal experimental la lesión glomerular aumento cuando se agrego un exceso de colesterol a las dietas.¹⁹ Recientemente, un meta-análisis y estudios de pruebas clínicas apoyaron que los lípidos anormales están asociados con la mayor pérdida de filtración glomerular y que el tratamiento con estatinas puede no solo beneficiarse del riesgo de enfermedades cardiovasculares, sino también puede ser de beneficio para la insuficiencia renal progresiva.¹⁹

In vitro, las estatinas, en las enfermedades inflamatorias glomerulares, pueden inhibir la red de activación de citoquinas, proliferación, producción de la matriz extracelular, esclerosis glomerular y procesos inflamatorios tubulointersticiales.²⁰

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La presencia de dislipidemias de los niños con diagnóstico de Síndrome Nefrótico en este Hospital Regional es muy elevada siendo que en el año 2009 se atendieron 147 casos de Síndrome Nefrótico, con edades de 1 a 14 años de edad.

En los últimos dos años hemos identificado un problema constante como es la dislipidemia en estos pacientes, situación que favorece a recaídas del Síndrome Nefrótico y que puede conducir a un daño renal severo como es la insuficiencia renal crónica.

La falta de identificación dirigida de las dislipidemias es baja. El síndrome nefrótico, padecimiento de fácil diagnóstico es curable si se detecta en fases tempranas. Por lo que es importante tratar las dislipidemias en este caso con pravastatina y a identificar nosotros la eficacia en la reducción del colesterol y triglicéridos y con esto podríamos evitar el daño a nivel renal y la aterosclerosis cardiovascular.

¿Cuál es la eficacia de la pravastatina en dislipidemia de niños de 1 a 14 años de edad con diagnóstico de Síndrome Nefrótico?

V. JUSTIFICACION

Debido a que en año 2009 se presentaron 147 casos de Síndrome Nefrótico con dislipidemia. Requiere identificar la eficacia de la pravastatina como tratamiento de la dislipidemia de los niños que cursan con diagnóstico de Síndrome Nefrótico.

No existen estudios nacionales ni locales en donde se demuestre el uso de pravastatina en este tipo de pacientes.

Se pretende prevenir el daño renal así como otras patologías a nivel cardiovascular; y con esto disminuir la morbimortalidad en estos niños que padecen Síndrome Nefrótico de 1 a 14 años de edad.

Se pretende retrasar la tasa de progresión de daño renal, si se comprueba la eficacia de la pravastatina y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

De resultar favorable en el tratamiento de las dislipidemias, se propondrá como alternativa de tratamiento y se publicará en revistas.

VI. OBJETIVOS

General.

Evaluar la eficacia de la pravastatina en dislipidemia de niños de 1 a 14 años de edad con diagnóstico de síndrome nefrótico, atendidos en la consulta externa de Nefrología del Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”

Específicos.

1. Comparar la eficacia de la pravastatina a través del tiempo de recuperación, de las cifras séricas de colesterol y triglicéridos, en pacientes con síndrome nefrótico que utilizan pravastatina con los que no la utilizan.
2. Describir los indicadores creatinina, BUN y urea de pacientes con síndrome nefrótico que utilizan pravastatina y en los que no.
3. Identificar la presencia de efectos adversos al uso de pravastatina.

VII. HIPOTESIS

H_{01} : es igual la eficacia de la pravastatina a través del tiempo de recuperación, de las cifras séricas de colesterol y triglicéridos, en pacientes con síndrome nefrótico que utilizan pravastatina con los que no la utilizan

H_{01} : $SNP=SN$

H_{i1} Es mayor la eficacia de la pravastatina a través del tiempo de recuperación, de las cifras séricas de colesterol y triglicéridos, en pacientes con síndrome nefrótico que utilizan pravastatina con los que no la utilizan

H_{i1} : $SNP>SN$

VIII. MATERIAL Y METODOS.

a. Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal de casos y controles, donde se estudiaron a los pacientes con síndrome nefrótico que acudieron a la consulta de urgencias y consulta externa de nefrología para valoración y control de su padecimiento.

b. Unidad de observación.

Pacientes de ambos sexos, de 1 a 14 años de edad, que presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que son portadores de síndrome nefrótico.

c. Universo de trabajo

Pacientes que acudan a la consulta externa de urgencias o de nefrología para control de su padecimiento del 1° de enero de 2009 a 30 de junio de 2010 en el Hospital de Alta Especialidad del Niño "Rodolfo Nieto Padrón".

d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.

De una población estimada de 147 pacientes controlados en la consulta externa de Nefrología en el 2009 se estimó una muestra con una $p= 0.05$ de significancia estadística y con un nivel de confianza del 95%, nos arrojó una muestra estadística de 34 pacientes para ser incluidos durante el presente estudio. Se incluyó a los pacientes que acudieron al servicio de urgencias y de nefrología durante Enero de 2009 a junio de 2010.

e. Definición de variables.

1. VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Edad (años)
- Sexo (femenino y masculino).
- Síndrome Nefrótico (diagnóstico clínico y bioquímico)
- Colesterol (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl).
- Pravastatina (10mg dosis estándar).

2. VARIABLES DEPENDIENTES:

- Tiempo de recuperación de cifras de colesterol (mg/dl)
- Tiempo de recuperación de cifras de triglicéridos (mg/dl).
- Urea (mg/dl).
- Creatinina (mg/dl)
- BUN (mg/dl)
- Efectos adversos de la pravastatina.

f. ESTRATEGIA DE TRABAJO:

Se estudiaron pacientes de 1 a 14 años de edad, que acudieron tanto a la consulta de urgencias, como a la consulta de Nefrología del Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”; que se diagnosticaron con síndrome nefrótico; o ya diagnosticados pero con recaída, a los cuales se midió de primera instancia niveles de colesterol, tomando en cuenta los pacientes que presentaron niveles de colesterol mayores de 200mg/dl y de triglicéridos mayores de 130mg/dl. Los cuales se dividieron al azar en dos grupos:

- 1) Grupo 1: que recibieron tratamiento con pravastatina y dieta.
- 2) Grupo 2: quienes solo recibieron tratamiento con dieta.

Ambos grupos se citaron mensualmente, durante un periodo de 6 meses, en promedio, en la consulta externa de Nefrología donde se tomaron controles de laboratorio: colesterol, triglicéridos, pruebas de función renal y hepática, así como de creatin-cinasa. (Anexo 1).

Se brindó orientación nutricional, como parte del tratamiento de la dislipidemia del síndrome nefrótico:

Una dieta baja en grasa con aumento del consumo de hidratos de carbono, con una ingesta de lípidos que represente 30 y un 35% de calorías totales.

Se recomendó el consumo de lácteos descremados o semidescremados y restricción de alimentos elaborados con leche entera, como los helados y quesos grasos, con un máximo de leche entera de 200ml diarios. Consumir

yema de huevo una vez a la semana, carne de pollo sin piel, carnes rojas sin grasas, limitar vísceras y embutidos. No consumir mantequillas y margarinas. Aumentar el consumo de pescado, pastas, legumbres, papas, pan y cereales integrales. Consumir frutas y verduras.

Preparar los alimentos a cocción, al vapor, usando aceite de oliva o girasol.

Para llevar a cabo nuestro protocolo de estudio se solicitó consentimiento informado (Anexo 2) de los padres o tutores del paciente, explicando beneficios y posibles efectos secundarios del tratamiento. Así como la posibilidad de abandonar el tratamiento en cuanto se deseará.

g. INSTRUMENTO DE MEDICION Y TECNICAS.

La toma de muestras sanguíneas se hizo en el laboratorio del hospital por el personal que ahí labora, se solicitó previa cita, la cual se dio una semana antes de la cita a la consulta de Nefrología. La técnica de la toma fue con torniquete en antebrazo y visualización directa de la vena a puncionar obteniendo 3ml de sangre en tubo seco y procesando en equipo modelo Synchnon CX4 Bechman Coulter.

En el laboratorio se imprimen los resultados y son llevados al archivo del hospital donde el personal encargado los agrega al expediente para que estén disponibles para la consulta del paciente.

h. CRITERIOS DE INCLUSION:

- ✓ Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico reciente o en recaída.
- ✓ Con edad de 1 años a 14 años
- ✓ Con niveles de colesterol mayores de 200mg/dl
- ✓ Niveles de triglicéridos mayores de 130mg/dl.
- ✓ Pruebas de funcionamiento renal normales.
- ✓ Ambos sexos.

i. CRITERIOS DE ELIMINACION:

- ✓ Pacientes que renuncien al tratamiento indicado con pravastatina.
- ✓ Pacientes con mal apego al tratamiento.
- ✓ Pacientes con contraindicaciones y/o patologías al uso de pravastatina.
- ✓ Pacientes que no presenten controles de laboratorio.
- ✓ Pacientes que manifiesten efectos adversos al uso de pravastatina

j. METODOS DE RECOLECCION DE DATOS Y BASE DE DATOS

Se citó a cada paciente cada dos meses en la consulta externa de Nefrología y se llenó por cada paciente una hoja de recolección de datos, la cual se caracterizó por tener en el primer apartado los datos del paciente, para una mejor distinción entre los pacientes. En el segundo apartado se anotó los resultados de laboratorios solicitados en cada cita (Anexo 1), sirvió para comparar mes con mes los cambios presentados o alteraciones que pudieran aparecer, así también para realización de las gráficas.

El tercer apartado se refiere a sintomatología asociada a los efectos secundarios del medicamento, los cuales también se interrogaron en cada cita y subjetivamente se valoró la severidad de los mismos, interrogando al familiar si necesitó realizar visita médica o aplicar algún fármaco para la remisión de dicha sintomatología.

Se captó a los pacientes que acudieron tanto a la consulta de urgencias, como a la consulta de Nefrología del Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”; con diagnóstico de síndrome nefrótico de recién diagnóstico o ya diagnosticados pero con recaída.

Se dividió a los pacientes en dos grupos al azar y de acuerdo a las cifras de colesterol para recibir tratamiento con pravastatina:

- 1) Grupo 1: que recibió tratamiento con pravastatina y dieta.
- 2) Grupo 2: que solo recibió tratamiento con dieta.

En cada cita se dio orientación nutricional a cada paciente y sobre todo a los pacientes del grupo 2.

Se utilizó una dosis estándar de pravastatina: tabletas de 10mg cada 24 horas, administrada a las 16:00horas del día. Esta dosis se administró diario sin interrumpir hasta la siguiente consulta donde se valoro evolución del paciente y continuación del tratamiento.

Se tomaron pruebas de función renal y hepática, para monitorizar si se presentaba o no elevación de sus cifras, y valorar la presencia de efectos secundarios. También se solicitó creatin-cinasa, ya que uno de los efectos secundarios es la rabdomiólisis.

k. Análisis de datos.

Las variables cuantitativas se representaran en medidas de tendencia central y la diferencia entre grupos se realizó mediante coeficiente de correlación, gráficas de regresión simple y la prueba de "t" de student. Del paquete SPSS-V17.

I. Consideraciones Éticas:

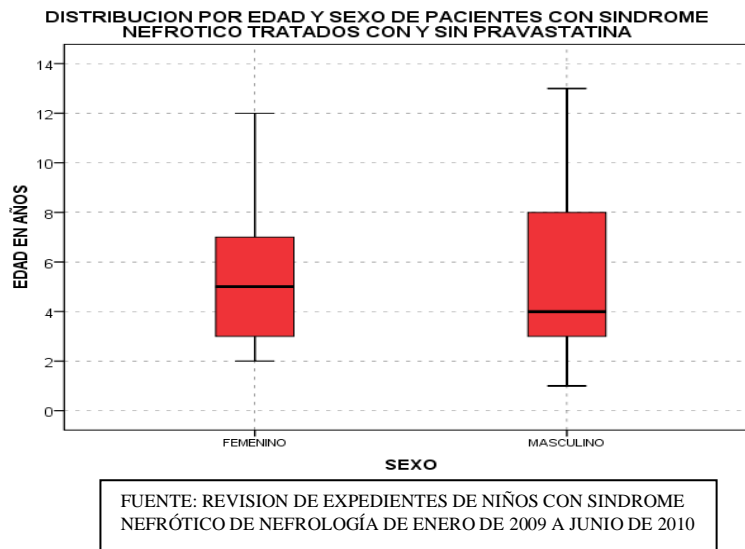
Se solicitó consentimiento informado (Anexo 2) a todos los pacientes que ingresaron al estudio, se brindó información sobre beneficios y posibles efectos adversos que pudieran presentarse durante el estudio, así como la libertad para abandonar el tratamiento en el momento en que el familiar del paciente lo deseará. El presente estudio no compromete la vida ni la función renal del paciente en estudio, ni interfiere con la fisiología normal ya que la pravastatina es un medicamento aceptado para los pacientes que presentan dislipidemia, ampliamente difundido para adultos.

IX. RESULTADOS

De un total de 156 pacientes captados de la consulta externa de Nefrología se incluyeron en el estudio 38 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se eliminaron del estudio tres pacientes; dos pacientes que abandonaron el tratamiento y no continuaron acudiendo a la consulta externa de Nefrología; y una paciente que no se realizó control de laboratorio en ninguna cita.

De los 36 pacientes 14 (39%) fueron mujeres y 22 (61%) hombres; las edades variaron desde un año hasta 13 años en hombres, con una mediana de 4 años. En mujeres, se presentó desde los dos años de edad hasta los 12 años de edad con una mediana de 5 años. Figura 1.

FIGURA 1.



Solo un 2 (6%) son originarios del centro del estado, mientras que 7 (19%) son de otros estados, entre los que tenemos Veracruz y Chiapas. El resto 27 (75%) son originarios de los municipios del estado de Tabasco.

La distribución de pacientes por ocasión del diagnóstico fueron 30 (80%) pacientes por recaída y 6 (20%) pacientes de recién diagnóstico.

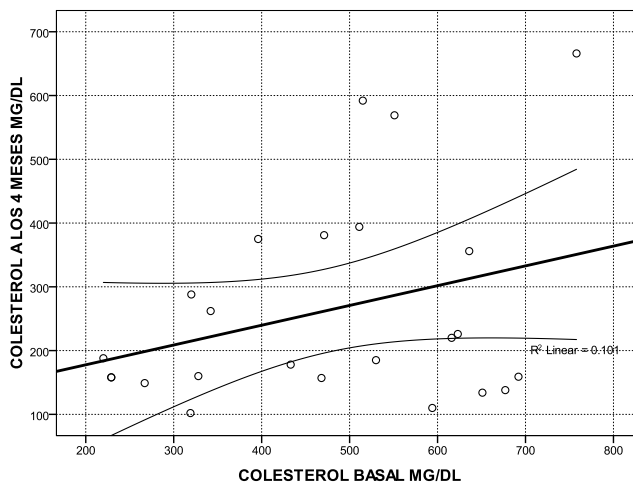
Se clasificó a los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico de recién diagnóstico o con diagnóstico ya establecido pero en recaída. Se dio tratamiento con pravastatina y dieta a 22 pacientes y se trató exclusivamente con dieta a 14 pacientes. Se comparó el perfil de lípidos entre los dos grupos a los 2 y 4 meses de tratamiento, para evaluar la eficacia de la pravastatina en la disminución de los niveles de lípidos.

Con los pacientes se hizo dos grupos naturales el grupo 1, al que se les dio tratamiento a base de dieta y pravastatina siendo 22 (61%) pacientes y grupo 2 al que se dio tratamiento exclusivamente con dieta a 14 (39%).

Al comparar las cifras de colesterol entre los pacientes tratados con pravastatina y dieta a los 2 y a los 4 meses se observó que hubo una disminución significativa entre el colesterol basal (inicial) y las mediciones a los 2 y a los 4 meses. En estas últimas observamos una diferencia significativa (con una t de student basal y a los 2 meses de 5.16 con una $p < 0.001$ y a los 4 meses una t de student = 4.47 con una $p < 0.001$), que ratifica la disminución observada en miligramos por decilitro del colesterol como se aprecia en la regresión simple de la figura 2

FIGURA 2

REGRESION SIMPLE ENTRE COLESTEROL BASAL Y A LOS 4 MESES DE TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA Y DIETA EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO

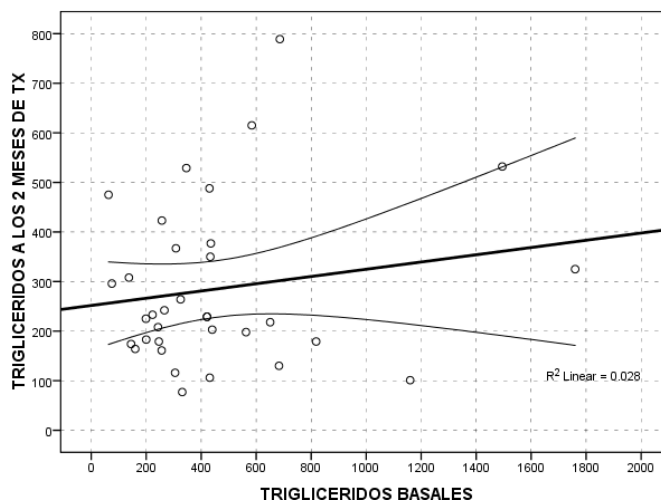


FUENTE: REVISION DE EXPEDIENTES DE NIÑOS CON SINDROME NEFRÓTICO DE NEFROLOGÍA DE ENERO DE 2009 A JUNIO DE 2010

En los resultados a la pravastatina de los triglicéridos, se pudo observar una respuesta rápida hacia los dos meses con una disminución significativa (t de student = 2.33 y una p= 0.030) semejante a lo anterior se aprecia en la grafica de regresión simple con un índice de confianza de la media del 95% de la FIGURA 3

FIGURA 3.

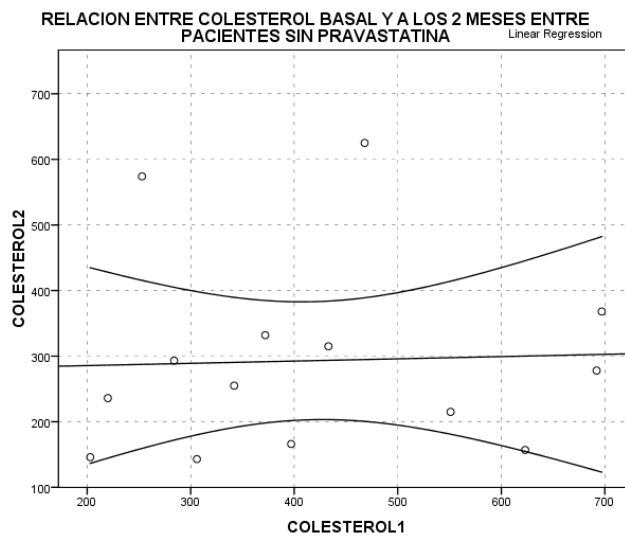
RELACION ENTRE TRIGLICERIDOS BASALES Y A LOS 2 MESES DE TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA Y DIETA EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO



FUENTE: REVISION DE EXPEDIENTES DE NIÑOS CON SINDROME NEFRÓTICO DE NEFROLOGÍA DE ENERO DE 2009 A JUNIO DE 2010

En cuanto a los pacientes que fueron tratados exclusivamente con dieta, se observó que no hubo disminución significativa de las cifras de colesterol a los dos y a los cuatro meses (no hubo correlación entre el colesterol basal con los 2 y 4 meses). Por lo que no se realizó mayor estadística. La dispersión de los datos los podemos observar en la siguiente figura 4.

FIGURA 4.



FUENTE: REVISION DE EXPEDIENTES DE NIÑOS CON SINDROME NEFRÓTICO DE NEFROLOGÍA DE ENERO DE 2009 A JUNIO DE 2010

Dentro del estudio se encontró a dos pacientes que persistieron con elevación de cifras de lípidos a pesar del tratamiento con pravastatina, debido a que no hubo resolución del síndrome nefrótico, presentando recaídas frecuentes, y elevación de cifras de colesterol y triglicéridos a niveles más altos a los encontrados en el resto de pacientes.

En cuanto a las pruebas de función renal (BUN, urea y creatinina) se observó que los niveles en el grupo 1 disminuyeron conforme a las cifras de colesterol y triglicéridos.

Los pacientes con dislipidemia importante cursaron con aumentos de urea y de BUN, los cuales disminuyeron hasta llegar a valores normales al disminuir las cifras de colesterol y triglicéridos. Los niveles de BUN y urea en el grupo 2 (pacientes con tratamiento de dieta exclusivamente), se encuentran más elevados que en los pacientes del grupo 1, pacientes con tratamiento de dieta y pravastatina.

En los dos pacientes con persistencia de elevación de cifras de colesterol y triglicéridos, fue mayor la elevación de las cifras de BUN y urea incluso de creatinina.

En los pacientes que recibieron tratamiento con dieta y pravastatina no hubo elevación de creatin-cinasa, por lo que se descartó la presencia de rabdomiólisis durante su uso.

Se observó que el tiempo promedio de uso de pravastatina en niños con síndrome nefrótico fue de 4 meses, sin embargo desde los dos meses de tratamiento se observan disminución de cifras de colesterol de hasta un 62% respecto a la cifra basal de colesterol; y de triglicéridos de hasta 76% respecto a la cifra basal. A los 4 meses de tratamiento se encontró disminución de las cifras de colesterol a valores normales.

X. DISCUSION.

La dislipidemia de los niños con síndrome nefrótico se presenta con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos lo que puede contribuir a la progresión del daño renal.^{3,4} Por lo que la dieta no es suficiente como tratamiento, es pobremente efectiva, siendo no apropiada para niños.¹² En el presente estudio al igual que en los trabajos mencionados no fue suficiente la dieta para la reducción de las cifras de lípidos.

En estudios en adultos, las estatinas han demostrado eficacia y seguridad para disminuir los niveles de lípidos³. Lo que se ha demostrado también en la población infantil, pero en estudios cortos no controlados. De las seis estatinas utilizadas en la población infantil, solo cuatro han sido aceptadas por la FDA para uso pediátrico;^{6,13} una de estas, la pravastatina fue la que se utilizó como manejo de la dislipidemia de los niños con síndrome nefrótico en este estudio.

Numerosos estudios han demostrado la seguridad a corto plazo y la eficacia de las estatinas en la dislipidemia pediátrica no nefrótica y en adultos con síndrome nefrótico. La experiencia de su uso en síndrome nefrótico pediátrico se limita a pequeños estudios no controlados.²¹ Por lo que el presente es el primer estudio que permitió constatar los beneficios de las estatinas en estos pacientes.

Se menciona que las medidas para tratar la hipercolesterolemia incluyendo dieta, ejercicio, fibratos y secuestradores de ácidos biliares pueden tener

efectos desde varios meses a un año.³ Sin embargo, en este estudio la dieta no permitió observar cambios en las cifras de colesterol y triglicéridos en los niños con síndrome nefrótico que fueron tratados exclusivamente con dieta en cuatro meses.

El tratamiento con una dieta vegetariana estricta baja en grasas y proteínas, rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados a las 8 semanas de tratamiento reduce las cifras de colesterol de 25-29%. Sin modificarse las concentraciones de triglicéridos.¹⁵ En este estudio se observó una disminución clara de las cifras de colesterol de hasta 62%, respecto a sus cifras basales a los dos meses de tratamiento y de triglicéridos de 72% hasta 80% a los dos meses de tratamiento con pravastatina y dieta. Siendo 9% lo menos que disminuyen las cifras de triglicéridos respecto a su basal, a los dos meses de tratamiento.

En los pacientes tratados exclusivamente con dieta hubo disminución de las cifras de colesterol y triglicéridos al inicio de la dieta posteriormente elevándose nuevamente hasta más del 100% de sus cifras basales a los 2 meses de tratamiento, disminuyendo nuevamente hacia los 4 meses de tratamiento con dieta.

Se han encontrado efectos adversos al uso de pravastatina en adultos lo que ha limitado su uso en niños.¹³ En este estudio no se reportó ninguno de estos efectos adversos resultando seguro su uso en los niños.

Se menciona en la literatura que la elevación de aminotransaminasas, es un efecto común al uso de las estatinas. Ocurre después de 90 días de su uso y es asintomática.⁴ En el presente estudio, no se encontró elevación de las pruebas de función hepática en los pacientes que recibieron tratamiento con pravastatina.

La dosificación recomendada es de 40mg diariamente con lovastatina y simvastatina, de 10 a 20mg diariamente con atorvastatina y de 20 a 40mg diariamente con pravastatina.^{15,16} Habitualmente suele comenzarse con la dosis más baja utilizada en adultos.¹⁰ Mientras que en este estudio solo se utilizó una dosis estándar para todos los pacientes de 10mg de pravastatina diariamente.

Dos de los pacientes no presentaron disminución de las cifras de colesterol y triglicéridos a pesar del manejo con pravastatina; encontrándose que se trata de pacientes corticorresistentes con recaídas frecuentes y mala respuesta al tratamiento. En ellos se corroboró la presencia de elevación de las pruebas de función renal correspondiendo a una proteinuria elevada persistente.

XI. CONCLUSIONES.

En los niños tratados con dieta y pravastatina hay una mejora en el perfil de lípidos con una disminución significativa muy importante desde los dos meses de tratamiento, tanto en los niveles de colesterol como de triglicéridos.

No se presentó alteración de las pruebas de función renal en los niños del grupo 1 tratados con dieta y pravastatina, manteniéndose en valores bajos, reflejando nula alteración de las pruebas de función.

En los niños del grupo 2, las pruebas de función renal se mantuvieron ligeramente elevadas respecto a las pruebas de función renal de los niños del grupo 1, sin embargo manteniéndose en valores normales.

No hubo elevación de enzimas hepáticas secundarias al uso de pravastatina durante el tiempo de uso de la pravastatina. No se corroboró la presencia de reacciones adversas al uso de pravastatina resultando seguro y eficaz su uso.

En este estudio resultó seguro y eficaz el uso de pravastatina para mejorar el perfil de lípidos de los niños con síndrome nefrótico y dislipidemia. Ya que se observó una disminución rápida de las cifras de colesterol y triglicéridos, sin presentarse efectos adversos, y preservando la función renal sin alteraciones.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Gordillo PG, Exeni AR, De la Cruz J. Síndrome Nefrótico. Nefrología Pediátrica. Segunda edición. Madrid España. Ed. Elsevier. 2003: 185-198
- 2 Vogel SA, Azócar PM, Nazal CV, Salas DP. Actualizaciones en el tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático, recomendaciones de la rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Rev Chil Pediatr. 2006; 77 (3): 295-303
- 3 Brook B, Belamarich M, Tom- Revson C. The Use of Statins in Pediatrics: Knowledge Base, Limitations, and Future Directions. Pediatrics. Official Journals of the American Academy of Pediatrics. 2007; 119(2):370-80.
- 4 Gordillo R, Spitzer A. The Nephrotic Syndrome. Pediatr. Rev. 2009;30:94-105
- 5 Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and Renal Disease. J American Society of Nephrology, 2006;17:S145-S147
- 6 Morais LA, Lama RA, Dalmau SJ, y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Aborbaje terapéutico. An Pediatr (Barc). 2009; 70 (5): 488-496
- 7 Stein EA. Statins and Children. Whom Do We Treat and When? Circulation. Journal of the American Heart Association. 2007;116:594-595
- 8 Tapia CL, Picazo AB, Ruiz GC. Uso de estatinas durante la infancia. An Pediatr (Barc). 2008;68(4):385-92
- 9 Hu P, Han QY, et,al. Association of polymorphisms at restriction enzyme recognition sites of apolipoprotein B and E gene with dyslipidemia in children undergoing primary nephrotic syndrome. Mol Bio Rep 2009; 36:1015-1021
- 10 Kasiazek J, Ciechanowicz A. et, al. ¿Is dyslipidemia sustained during remission of nephrotic Syndrome genetically determinaded? Poland. 2008; 1: 11-19.
- 11 Kronenberg F. Dyslipidemia and Nephrotic Syndrome: Recent Advances. Journal of Renal Nutrition. 2005; 15(2): 195-203.
- 12 Querfeld U. Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? Pediatr Nephrol.1999;13:77-84
- 13 Delvin EE, Merouani A, Levy E. Dyslipidemia in pediatric nephrotic síndrome: causes revisited. Clinical Biochemistry. 2003; 36: 95-101
- 14 Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. Peritoneal Dialysis International, 2006; 26: 523-539

15 Prescott Jr WA, Streetman DD, Streetman DS. The Potential Role of HMG-CoA Reductase Inhibitors in Pediatric Nephrotic Syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38: 2105-2114

16 Calleja FA, López GJ, Vidal CA, Cano RI, Ballesteros PM. Eficacia del tratamiento dietético en el síndrome nefrótico. *Nutrición Hospitalaria*. 2009;24 (6): 744-747.

17 Cavagnaro F, Pérez CP. Insuficiencia renal aguda en niños con síndrome nefrótico. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76 (3); 299-302

18 MacDonal N, Stanbrook MB, Rieder MJ. Statins, indication creep and risks for children and youth. *CMAJ*. 2008 ;179 (12): 1239

19 Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:2011-2022

20 D'Amico, G. Statins and Renal Diseases: From Primary Prevention to Renal Replacement Therapy. *J American Society de Nephrology* 2006 ;17:S148-S152

21 Noguera VRA, Madrigal CG, Carranza PA. Síndrome Nefrótico Primario: Análisis Clínico Patológico. *Rev Cubana Pediatr* 2007;79(3):1-12

XIII. ORGANIZACIÓN.

1. RECURSOS HUMANOS

Responsable del estudio: Dra. Rocío Anayi Chuc Chuc

Asesores de la tesis: Dra. Margarita Irene Rocha Gómez.

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala.

Dr. José Manuel Díaz Gómez.

2. RECURSOS MATERIALES.

FISICOS: estudios de laboratorio del Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón y en ocasiones laboratorio particular en caso de falta de reactivo, expedientes clínicos del archivo del Hospital, hojas de recolección de datos.

FINANCIEROS:

Este estudio no fue financiado. Los familiares del paciente realizaron en promedio 1 de 5 pacientes, algún estudio en laboratorio particular por falta de reactivo en nuestra unidad. Y compra de medicamento a quien no contaba con seguro popular o para continuar tratamiento.

XIV. EXTENSION.

- 1) Dar a conocer, mediante este estudio, los beneficios del uso de las estatinas en la dislipidemia de los niños con síndrome Nefrótico para retrasar la tasa de progresión de daño renal y de aterosclerosis cardiovascular.

- 2) En los pacientes con síndrome Nefrótico, usar con seguridad pravastatina como control de su dislipidemia, sin que presenten efectos adversos.

- 3) Acción de difusión científica prevista.
Publicación del estudio en revistas medicas de arbitraje internacional.
Presentación de los resultados en foros, congresos nacionales e internacionales.

ANEXOS

XV. ANEXOS



HOSPITAL DEL NIÑO "RODOLFO NIETO PADRÓN"
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA
(ANEXO 1).

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____ **SEXO:** _____

DOMICILIO: _____

EXPEDIENTE: _____ **TELEFONO:** _____

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____

TIPO TRATAMIENTO:

DIETA



PRAVASTATINA



LABORATORIO/FECHA						
COLESTEROL						
TRIGLICERIDOS						
CPK						
BUN						
UREA						
CREATININA						
PFH						

REACCIONES SECUNDARIAS:

SINTOMA	SI	NO
Meteorismo		
Estreñimiento		
Diarrea		
Dolor abdominal		
Cefalea		
Astenia		
Prurito		
Exantema		
Dispepsia		
Mialgias		
Trastornos del Sueño		

CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ANEXO 2)



HOSPITAL DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRO"
CONSENTIMIENTO INFORMADO
SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA.

LUGAR Y FECHA: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

NO. DE EXPEDIENTE: _____

NOMBRE DEL FAMILIAR RESPONSABLE: _____

Por medio del presente documento manifiesto haber sido informado por el servicio de nefrología, sobre el tipo de tratamiento que se empleara a mi hijo, sobre beneficios, y riesgos adversos. Así mismo reiterándoseme que se podrá abandonar el tratamiento en el momento que se desee. Por lo que acepto y firmo de enterado.

Nombre y firma del Médico tratante

Nombre y Firma del Familiar Responsable

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

USO DE PRAVASTATINA EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO DEL HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR RODOLFO NIETO PADRON													
ACTIVIDADES	ago-09	sep-09	nov-09	dic-09	ene-10	feb-10	mar-10	abr-10	may-10	jun-10	jul-10	ago-10	sep-10
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■	■	■										
ACEPTACION DEL PROTOCOLO				■									
CAPTACION DE DATOS				■	■	■	■	■	■	■			
ANALISIS DE DATOS									■	■			
DISCUSION									■	■			
CONCLUSIONES									■	■			
PROYECTO DE TESIS											■		
ACEPTACION DE TESIS											■		
EDICION DE TESIS											■		
ELABORACION DE ARTICULO												■	
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA													■